

10.11.2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

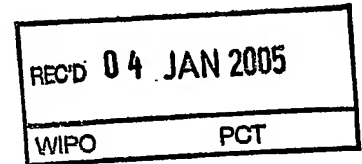
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 4 年 5 月 1 2 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 4 - 1 4 2 7 4 9
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 4 - 1 4 2 7 4 9]

出 願 人 高 麗 寛 紀
Applicant(s): タマ化学工業株式会社

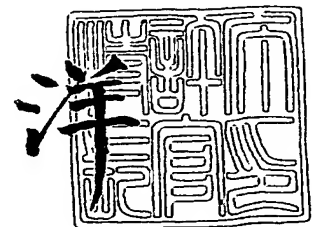


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年12月17日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川



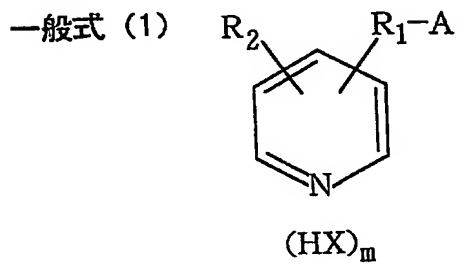
出証番号 出証特 2004-3115774

【書類名】 特許願
【整理番号】 AE0905K
【提出日】 平成16年 5月12日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07D213/81
【発明者】
 【住所又は居所】 徳島県徳島市川内町富吉 2 3 0 - 2
 【氏名】 高麗 寛紀
【発明者】
 【住所又は居所】 埼玉県八潮市新町 2 9 番地 タマ化学工業株式会社内
 【氏名】 五十嵐 喜雄
【発明者】
 【住所又は居所】 埼玉県八潮市新町 2 9 番地 タマ化学工業株式会社内
 【氏名】 延嶋 浩文
【発明者】
 【住所又は居所】 埼玉県八潮市新町 2 9 番地 タマ化学工業株式会社内
 【氏名】 目時 聡
【特許出願人】
 【識別番号】 501046958
 【氏名又は名称】 高麗 寛紀
【特許出願人】
 【識別番号】 595137941
 【氏名又は名称】 タマ化学工業株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100077698
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 吉田 勝広
 【電話番号】 03-3863-2071
 【連絡先】 担当
【選任した代理人】
 【識別番号】 100098707
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 近藤 利英子
【先の出願に基づく優先権主張】
 【出願番号】 特願2003-380664
 【出願日】 平成15年11月11日
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 010135
 【納付金額】 16,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1
 【包括委任状番号】 0302140
 【包括委任状番号】 0401153

【書類名】 特許請求の範囲

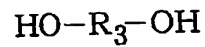
【請求項 1】

下記一般式 (1)

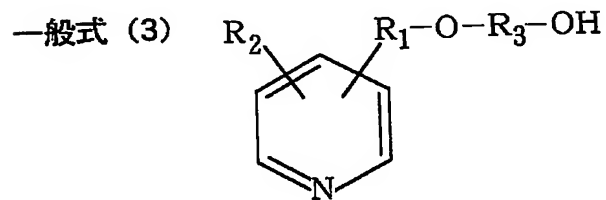


で表されるピリジン化合物と、下記一般式 (2)

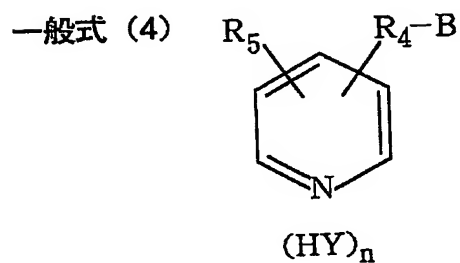
一般式 (2)



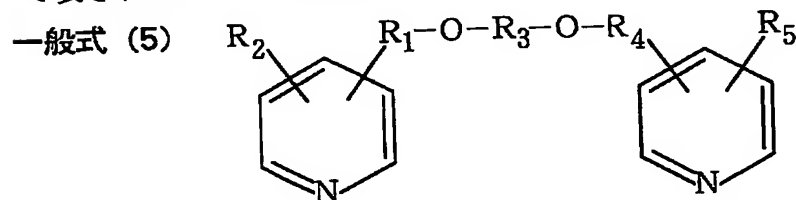
で表されるジオール類とを、強塩基の存在下に反応させることにより、下記一般式 (3)



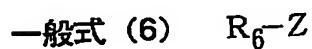
で表されるピリジン化合物を製し、該化合物と下記一般式 (4)



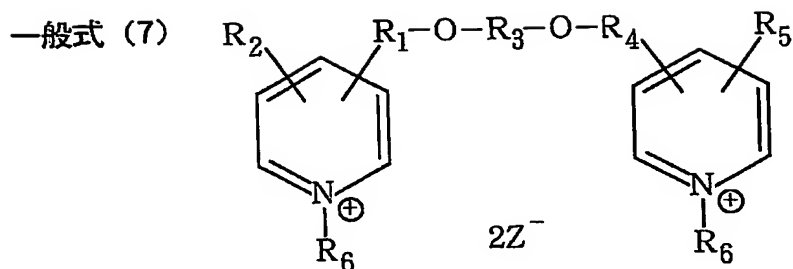
で表されるピリジン化合物とを強塩基の存在下に反応させることにより下記一般式 (5)



で表されるピリジン化合物を製し、該化合物と下記一般式 (6)



で表されるハロゲン化合物もしくはスルホン酸エステル化合物とを反応させることを特徴とする下記一般式 (7)



(但し、上記一般式 (1) ~ (7) において、A および B は塩基の作用により脱離基として機能し、アルキルカチオンを生成し得る置換基であり、X および Y は無機、もしくは有機のプロトン酸の対アニオンであり、m および n は 0 ~ 1 であり、R₁ および R₄ は、炭素数 1 ~ 4 の直鎖もしくは分岐の同一または異なるアルキル基であり、R₂ および R₅ は、水素原子、同一または異なるハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、R₃ は、炭素数 2 ~ 12 の直鎖もしくは分岐のアルキル基であり、R₆ は、炭素数 1 ~ 18 の直鎖もしくは分岐のアルキル基であり、Z は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子もしくは OSO₂R₇ 基 (R₇ は、低級アルキル基もしくは置換あるいは無置換のフェニル基である) である。) で表される殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

【請求項 2】

前記一般式 (1) で表わされる化合物と前記一般式 (4) で表わされる化合物とが同一である請求項 1 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

【請求項 3】

前記一般式 (1) と前記一般式 (4) における R₁ および R₄ が、CH₂ 基であり、R₂ および R₅ が、水素原子である請求項 1 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

【請求項 4】

前記一般式 (2) で表されるジオール類が、1, 4-ブタンジオールである請求項 1 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

【請求項 5】

前記一般式 (1) ~ (7) における R₁ および R₄ が、CH₂ 基であり、R₂ および R₅ が水素原子であり、R₃ が、炭素数 2 ~ 12 の直鎖もしくは分岐のアルキル基であり、A および B が塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子であり、X および Y が塩素アニオン、臭素アニオン、ヨウ素アニオン、低級アルキルスルホニルオキシアニオン、置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシアニオン、低級アルキルカルボキシアニオン、置換もしくは無置換のベンゼンカルボキシアニオンまたはアセトキシアニオンであり、m および n が 0 ~ 1 である請求項 1 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

【請求項 6】

前記 A および B が、塩素原子であり、前記 X および Y が塩素アニオン、ベンゼンスルホニルオキシアニオンまたはアセトキシアニオンである請求項 5 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

【請求項 7】

前記強塩基が、アルカリ金属またはその水素化物、アルキルリチウム、フェニルリチウムおよびアルカリ金属アルコキサイドのうちの少なくとも 1 種である請求項 1 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

【請求項 8】

前記強塩基が、ナトリウムターシャリプトキサイドもしくはカリウムターシャリプトキサイドである請求項 1 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

【請求項 9】

前記反応を溶媒中に行ない、該溶媒が、非プロトン性極性溶媒である請求項 1 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

【請求項 10】

前記溶媒が、ジメチルホルムアミドである請求項 9 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

【請求項 11】

前記一般式 (3) で表される化合物を単離することなく、連続的に一般式 (4) で表される化合物と反応させる請求項 1 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

【請求項 12】

前記一般式 (3) における R_1 が、炭素数 1～4 の直鎖もしくは分岐のアルキル基であり、 R_2 が、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、 R_3 が、炭素数 2～12 の直鎖もしくは分岐のアルキル基である請求項 1 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

【請求項 13】

前記 R_1 が CH_2 基であり、 R_2 が水素原子である請求項 12 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

【請求項 14】

前記 R_1 が、 CH_2 基であり、 R_2 が、水素原子であり、 R_3 が、炭素数 4 の直鎖のアルキル基である請求項 12 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

【請求項 15】

前記 R_1 が、炭素数 1～4 の直鎖もしくは分岐のアルキル基であり、前記 R_2 が水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、前記 R_3 が、炭素数 2～12 の直鎖もしくは分岐のアルキル基であり、 R_4 が炭素数 1～4 の直鎖もしくは分岐のアルキル基であり、前記 R_5 が、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基である請求項 1 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

【請求項 16】

前記 R_1 および R_4 が、 CH_2 基であり、前記 R_2 および R_5 が、水素原子である請求項 15 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

【請求項 17】

前記 R_3 が、炭素数 4 の直鎖のアルキル基である請求項 15 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

【請求項 18】

前記 R_6 が、炭素数 1～18 の直鎖もしくは分岐のアルキル基であり、前記 Z が、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子である請求項 1 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

【請求項 19】

前記 R_6 が、炭素数 8 の直鎖のアルキル基である請求項 18 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

【請求項 20】

前記 R_6 が、炭素数 8 の直鎖のアルキル基であり、前記 Z が、臭素原子である請求項 18 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

【請求項 21】

前記一般式 (5) で表されるピリジン化合物と前記一般式 (6) で表されるハロゲン化合物もしくはスルホン酸エステル化合物の反応に使用する溶媒が、低級脂肪族アルコールまたは非プロトン性極性溶媒である請求項 1 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

【請求項 22】

前記溶媒が、ジメチルホルムアミドである請求項 21 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

【請求項 23】

前記溶媒を使用せず、前記一般式 (6) で表されるハロゲン化合物もしくはスルホン酸エステル化合物を過剰に使用する請求項 1 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

【請求項 24】

前記一般式 (5) で表されるピリジン化合物を単離することなく、前記一般式 (6) で

表されるハロゲン化合物もしくはスルホン酸エステル化合物と反応させる請求項 1 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】殺菌性ピリジン化合物の製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、殺菌性を有する新規なピリジン化合物の工業的製造方法に関する。

【背景技術】

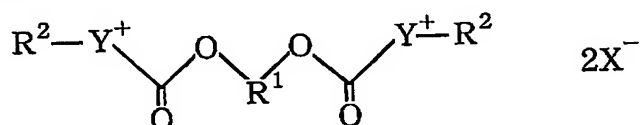
【0002】

細菌や真菌などに抗菌活性を発揮するビス第四級アンモニウム塩化合物は古くから知られており、現在も抗菌剤として広く実用化されている。しかしながら、現在用いられている抗菌性のビス第四級アンモニウム塩化合物は、通常、抗菌活性は優れているが、同時に生分解生成物の残留毒性も高いため、実際の使用に関しては、環境に対する安全性と水に対する溶解性および安定性に問題があり、その適用範囲には制限があった。また、従来のビス第四級アンモニウム塩化合物は、抗菌力が糖質、蛋白質および脂質などに拮抗され、抗菌力がpHの低い（酸性）領域では低下し、かつ細胞芽胞に効果がないなどの欠点があった。

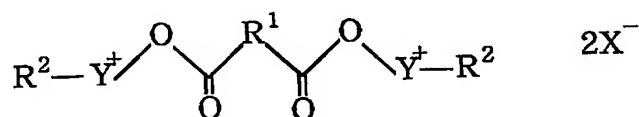
【0003】

そこで、下記一般式（A）および（B）で表されるビス第四級アンモニウム塩化合物（特許文献1参照）や、

一般式（A）



一般式（B）

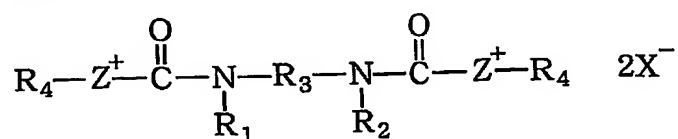


（上記式中、Yはピリジン環、キノリン環、イソキノリン環またはチアゾリン環を、R¹は炭素数2～10のアルキレン基あるいはアルケニレン基を、R²はYの窒素原子に結合した炭素数6～18のアルキル基を示し、いずれも置換基を含んでもよい。Xはアニオンを示す。）

【0004】

下記一般式（C）で表されるビス第四級アンモニウム塩化合物（特許文献2参照）、

一般式（C）

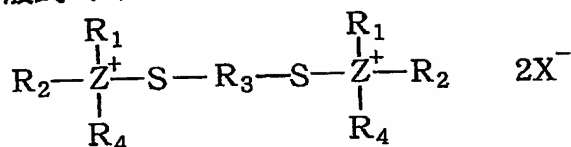


（上記式中、Zはピリジン環を示し、R₁およびR₂は同一または異なり、各々水素原子または炭素数1～6のアルキル基を示し、R₃は炭素数3～18のアルケニレン基を示し、R₄はZの環窒素原子に結合した炭素数6～18のアルキル基またはアルケニル基を示し、Xはアニオンを示す。）

【0005】

下記一般式（D）で表されるビス第四級アンモニウム塩化合物（特許文献3参照）が報告されている。

一般式 (D)



(上記式中、Zはピリジン環またはキノリン環を、R₃は炭素数2～18のアルキレン基あるいはアルケニレン基を、R₄はZの窒素原子に結合した炭素数6～18のアルキル基を示し、いずれも置換基を含んでもよい。R₁およびR₂は同一または異なって、Zの窒素原子以外の原子に結合した炭素数1～3のアルキル基、水酸基、アミノ基、炭素数1～3のアルコキシ基あるいは水素原子を、Xはアニオンをそれぞれ示す。)

【0006】

【特許文献1】特開平8-301703号公報

【特許文献2】特開平10-095773号公報

【特許文献3】特開平6-321902号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

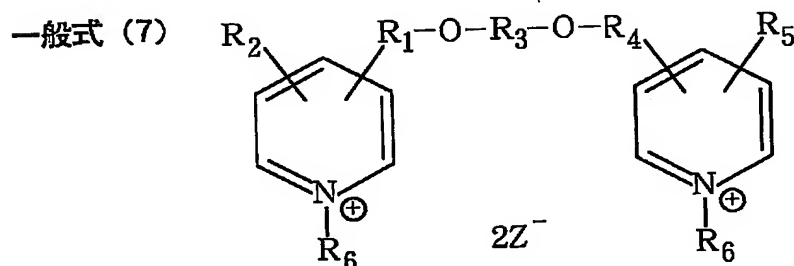
上記の従来公知のビス第四級アンモニウム塩化合物よりも抗菌活性に極めて優れ、かつ生分解後の化合物は、残留毒性が少なく、地球環境に優しいビス第四級アンモニウム塩化合物の開発が強く望まれている。

従って本発明の目的は、入手の容易なピリジン化合物を出発原料として、簡便、かつ安価に新規な殺菌性ピリジン化合物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、下記一般式(7)



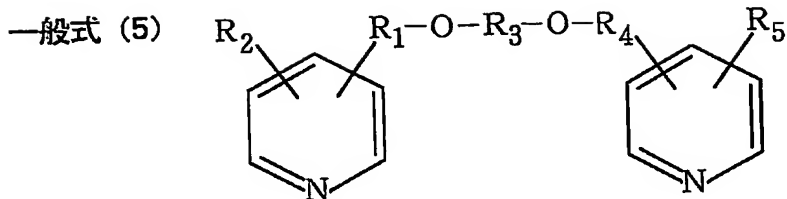
(但し、上記一般式(7)において、R₁およびR₄は、炭素数1～4の直鎖もしくは分岐の同一または異なるアルキル基であり、R₂およびR₅は、水素原子、同一または異なるハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、R₃は、炭素数2～12の直鎖もしくは分岐のアルキル基であり、R₆は、炭素数1～18の直鎖もしくは分岐のアルキル基であり、Zは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子もしくはOSO₂R₇基(R₇は、低級アルキル基もしくは置換あるいは無置換のフェニル基である)である。)で表される殺菌性ピリジン化合物の製造方法を提供する。当該化合物は抗菌性化合物として有用である。

上記化合物を製造する場合、以下の2つの工程に大別される。なお、以下の説明においてR₁～R₇およびZは前記と同一意義を有するので、以下においてはR₁～R₇およびZの説明は省略する。

【0009】

すなわち、

1) 一般式(5)



で表されるピリジン化合物の合成。

【0010】

2) 前記一般式 (5) の化合物と一般式 (6)

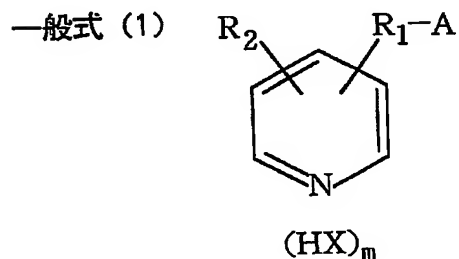
一般式 (6)



で表されるハロゲン化合物もしくはスルホン酸エステル化合物の反応による前記一般式 (7) の殺菌性ピリジン化合物の合成。

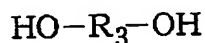
【0011】

本発明者らは、最初に、前記一般式 (5) で表される新規なピリジン化合物の合成方法について以下の計画を立案した。すなわち、一般式 (1)



(但し、式中の A は、塩基の作用により脱離基として機能し、アルキルカチオンを生成し得る置換基であり、R₁ および R₂ は前記の通りであり、X は無機もしくは有機のプロトンの対アニオンであり、m は 0 ~ 1 である) で表されるピリジン化合物 (m = 0) もしくはその塩 (m = 1) と、下記一般式 (2)

一般式 (2)

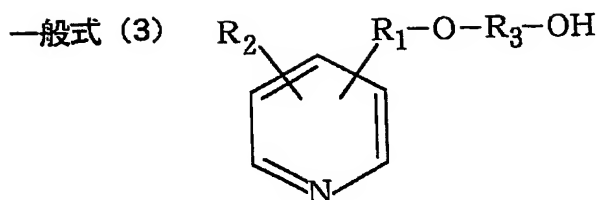


で表されるジオール類の求核置換反応によるエーテル結合生成である。この場合、ジオール類は塩基によりアルコキシドを生成して活性化される必要がある。前記一般式 (1) の塩を使用した場合には、該塩を中和するに足る塩基がさらに必要となる。

【0012】

本発明者らは、本計画に従い、

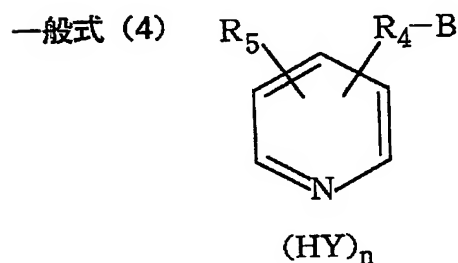
- 1) 脱離基として機能する置換基の選択。
 - 2) 脱離を可能ならしめる塩基の選択。
 - 3) 脱離を可能ならしめる溶媒種の選択。
 - 4) 高選択的な反応条件の選択。
- を主たる目的として鋭意研究を進めた結果、下記一般式 (3)



で表されるピリジン化合物の効率的な製造方法を見いだした。

【0013】

次に、本発明者らは、前記一般式 (3) で表されるピリジン化合物と下記一般式 (4)



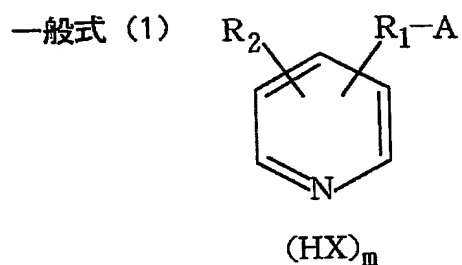
(但し式中のBは塩基的作用により脱離基として機能し、アルキルカチオンを生成し得る置換基であり、Yは無機もしくは有機のプロトン酸の対アニオンであり、R₄およびR₅は前記の通りであり、Bは前記Aと同一でも異なってもよく、Yは前記Xと同一でも異なってもよく、R₄は前記R₁と同一でも異なってもよく、R₅は前記R₂と同一でも異なってもよく、nは0~1であり、前記mと同一でも異なってもよい)で表されるピリジン化合物 (n=0) もしくはその塩 (n=1) の求核置換反応による第2のエーテル結合の生成において、

- 1) 脱離基として機能する置換基の選択。
- 2) 脱離を可能ならしめる塩基の選択。
- 3) 脱離を可能ならしめる溶媒種の選択。
- 4) 高選択的な反応条件の選択。

に着目して鋭意検討を進めた。該反応において、前記一般式 (3) で表されるピリジン化合物は塩基によりアルコキシドを生成して活性化される必要がある。また、前記一般式 (4) の塩を使用する場合は、該塩を中和するに足る塩基が必要になる。種々検討の結果、本発明者らは、前記一般式 (5) で表されるピリジン化合物の効率的な製造方法を見だし、本発明を完成させるに至った。なお、以下の説明においてA、B、X、Y、mおよびnは前記と同一意義を有するので、以下においてはA、B、X、Y、mおよびnの説明は省略する。

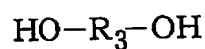
【0014】

最後に、本発明者らは前記一般式 (5) で表されるピリジン化合物と一般式 (6) で表されるハロゲン化アルキルもしくはスルホン酸エステルの反応による、所望の前記一般式 (7) で表される殺菌性ピリジン化合物の合成条件について鋭意検討した結果、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、下記一般式 (1)

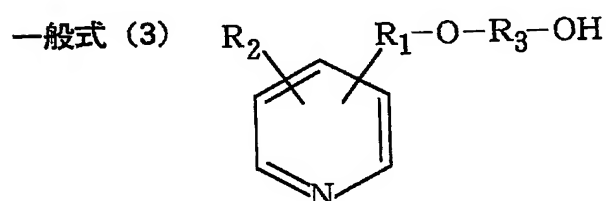


で表されるピリジン化合物と、下記一般式 (2)

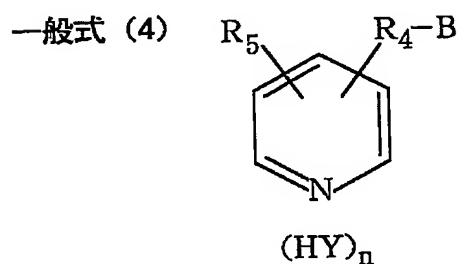
一般式 (2)



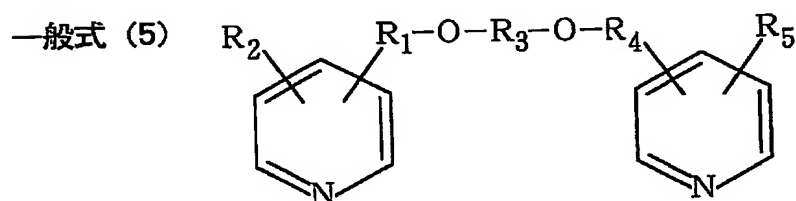
で表されるジオール類とを、強塩基の存在下に反応させることにより、下記一般式 (3)



で表されるピリジン化合物を製し、該化合物と下記一般式 (4)

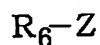


で表されるピリジン化合物とを強塩基の存在下に反応させることにより、下記一般式 (5)

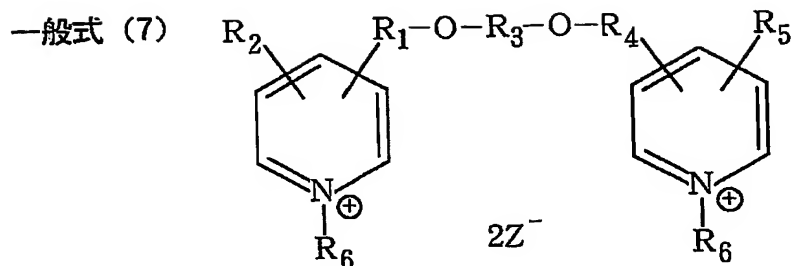


で表されるピリジン化合物を製し、該化合物と下記一般式 (6)

一般式 (6)



で表されるハロゲン化合物もしくはスルホン酸エステル化合物とを反応させることを特徴とする下記一般式 (7)



で表される新規な殺菌性ピリジン化合物の製造方法を提供する。

【発明の効果】

【0015】

本発明によれば、入手の容易なピリジン化合物を出発原料として、簡便、かつ安価に新規な殺菌性ピリジン化合物を提供することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0016】

次に好ましい実施の形態を挙げて本発明をさらに詳しく説明する。

前記一般式 (1) で表されるピリジン化合物において、A で示されるところの塩基の作用により脱離基として機能し、カルボカチオンを生成し得る置換基としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、低級アルキルスルホニルオキシ基、置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシ基などが挙げられる。低級アルキルスルホニルオキシ基としてはメタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基などが、置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシ基としては、ベンゼンスルホニルオキシ基、4-メチルベンゼンスルホニルオキシ基、4-メトキシベンゼンスルホニルオキシ基、4-クロロベンゼンスルホニルオキシ基などが挙げられる。

【0017】

一般式 (1) において、R₁ で示されるところの炭素数 1~4 の直鎖もしくは分岐のアルキル基としては、-CH₂-基、-(CH₂)₂-基、-(CH₂)₃-基、-(CH₂)₄-基、-CH₃CH-基、-(CH₃)₂C-基、-(CH₃CH₂)C(CH₃)-基などが挙げられ、R₂ は水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、イソプロピル基、イソブチル基、ターシャリブチル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などが挙げられる。置換基 R₁ および R₂ の置換位置は特に限定されない。

【0018】

さらに、一般式 (1) において、X は塩素アニオン、臭素アニオン、ヨウ素アニオン、低級アルキルスルホニルオキシアニオン、置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシアニオン、低級アルキルカルボキシアニオン、置換もしくは無置換のベンゼンカルボキシアニオンなどが挙げられる。ここで、低級アルキルスルホニルオキシアニオンとしては、メタンスルホニルオキシアニオン、エタンスルホニルオキシアニオンなどが挙げられ、置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシアニオンとしては、ベンゼンスルホニルオキシアニオン、4-メチルベンゼンスルホニルオキシアニオン、4-メトキシベンゼンスルホニルオキシアニオン、4-クロロベンゼンスルホニルオキシアニオンなどが挙げられる。一方、低級アルキルカルボキシアニオンとしては、アセトキシアニオン、プロピオニルオキシアニオンなどが挙げられ、置換もしくは無置換のベンゼンカルボキシアニオンとしては、ベンゾイルオキシアニオン、4-メチルベンゾイルオキシアニオン、4-メトキシベンゾイルオキシアニオン、4-クロロベンゾイルオキシアニオンなどが挙げられる。

。

【0019】

一般式 (1) において、m=0 の場合は、一般式 (1) の化合物は遊離のピリジン塩基であり、m=1 の場合は対応する種々の無機酸もしくは有機酸塩である。

【0020】

出発原料の一般式(1)で表されるピリジン化合物は、種々の方法で入手可能である。例えば、2-クロロメチルピリジン、3-クロロメチルピリジン、4-クロロメチルピリジンなどの遊離塩基およびその塩、2-ブロモメチルピリジン、3-ブロモメチルピリジン、4-ブロモメチルピリジンなどの遊離塩基およびその塩、2-ヨードメチルピリジン、3-ヨードメチルピリジン、4-ヨードメチルピリジンおよびその塩、2-(メタンスルホニルオキシ)メチルピリジン、3-(メタンスルホニルオキシ)メチルピリジン、4-(メタンスルホニルオキシ)メチルピリジンなどの遊離塩基およびその塩、2-(ベンゼンスルホニルオキシ)メチルピリジン、3-(ベンゼンスルホニルオキシ)メチルピリジン、4-(ベンゼンスルホニルオキシ)メチルピリジンなどの遊離塩基およびその塩などが使用できる。

【0021】

一般式(2)において、 R_3 が炭素数2~12の直鎖もしくは分岐のアルキル基を有するジオール類は、種々の方法で入手可能であり、本発明に使用できる。例えば、エチレングリコール、プロピレングリコール、1, 2-プロパンジオール、1, 4-ブタンジオール、1, 2-ブタンジオール、2, 3-ブタンジオール、1, 5-ペンタンジオール、1, 6-ヘキサジオール、1, 8-オクタジオール、1, 10-デカンジオール、2-メチル-2, 4-ペンタンジオール、2-エチル-1, 3-ヘキサジオールなどのジオール類や2-ブテン-1, 4-ジオールのような不飽和結合を有するジオール類、ジエチレングリコール、トリエチレングリコールのようなエーテル結合を有するジオール類も使用できる。

【0022】

一般式(2)で表されるジオール類に対して、一般式(1)で表されるピリジン化合物もしくはその塩の使用量は1当量モルから1.5当量モルが好ましく、1当量モルから1.1当量モルがさらに好ましい。

【0023】

一般式(1)で表されるピリジン化合物と一般式(2)で表されるジオール類の反応により一般式(3)で表されるピリジン化合物を製する際には、種々の反応条件が可能である。本反応の実施には強塩基の存在が必須であり、これは一般式(2)で表されるジオール類が対応するアルコキシドを生成することが重要だからである。本反応に使用できる強塩基としては、金属リチウム、金属カリウム、金属ナトリウムおよびその水素化物、メチルリチウム、ブチルリチウムなどのアルキルリチウム類、フェニルリチウム、リチウムターシャリブトキサイド、カリウムターシャリブトキサイド、ナトリウムターシャリブトキサイドなどの第3級アルカリ金属アルコキシドが挙げられ、経済性、安全性および簡便性から、ナトリウムターシャリブトキサイドおよびカリウムターシャリブトキサイドが好適である。これらの強塩基は単独で用いても、2種以上組み合わせて用いても差し支えない。

【0024】

本反応においては、一般式(1)で表されるピリジン化合物の遊離塩基を原料として使用する場合、使用する強塩基は約1当量モルである。さらに、一般式(1)で表されるピリジン化合物が塩を形成している場合は、使用する強塩基は、塩を中和するに足る約1当量モルと所望の反応に消費される約1当量モルを合した約2当量モルである。但し、転化率が低い場合は、一般式(1)で表されるピリジン化合物が消失するまで、強塩基を追加しても差し支えない。塩を中和する際に使用する強塩基と、所望の反応に使用する強塩基は、同一でも異なっても差し支えない。本反応の実施にあたっては、一般式(1)で表されるピリジン化合物が強塩基との接触によって変化しやすいため、予め、一般式(2)で表されるジオール類と強塩基の反応によりアルコキシドを生成させ、該アルコキシドと一般式(1)で表されるピリジン化合物を処理するか、一般式(1)で表されるピリジン化合物と一般式(2)で表されるジオール類を予め混合しておき、次いで、混合物中に強塩基を添加することが好ましい。一般式(1)で表されるピリジン化合物が塩を形成し

ている場合は、該化合物を遊離化させ得る量の強塩基を事前に添加し、前述の手順で処理することが可能である。

【0025】

本反応は、通常、種々の溶媒の存在下に実施できるが、所望の反応に悪影響を及ぼさず、かつ、所望の反応において良好な転化率および選択率を与える溶媒としては、非プロトン性極性溶媒の使用が好ましい。非プロトン性極性溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどの環状エーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルイミダゾリジノンなどのアミド系溶媒などが好適に使用されるが、経済性、後処理の簡便さなどを考慮すると、ジメチルホルムアミドが最も好適な溶媒である。これらの溶媒は、単独で用いても、2種以上を混合して用いても差し支えない。溶媒の使用量は、原料である一般式(1)で表されるピリジン化合物もしくはその塩の溶解度および一般式(2)で表されるジオール類の溶解度および反応中に生成するアルカリ金属塩の分散様態を加味して、適宜選択できる。

【0026】

本反応の温度は、 -20°C から使用する溶媒の常圧における沸点までを選択できる。好ましい反応温度は、 -20°C から室温であり、さらに好ましい反応温度は、 -10°C から 10°C である。反応の進行は、薄層クロマトグラフィーや高速液体クロマトグラフィーなどで追跡でき、原料の消失をもって反応の終了を確認できる。

【0027】

本反応によって得られた、一般式(3)で表されるピリジン化合物は常法により、反応混合物から取り出すことができる。例えば、反応終了後の混合物を固液分離することにより生成したアルカリ金属塩を取り除き、母液を減圧下に濃縮した後、残液を水に分散後に抽出し、抽出液を減圧濃縮すればよい。より高純度の化合物は、一般式(3)で表されるピリジン化合物の塩酸塩、酢酸塩、硫酸塩などの無機もしくは有機酸の塩を生成させ、必要により、それらの再結晶を行った後に塩を中和し、常法で処理することで得ることができる。

【0028】

次いで、一般式(3)で表されるピリジン化合物を、一般式(4)で表されるピリジン化合物もしくはその塩と強塩基の存在下に反応させることにより、一般式(5)で表されるピリジン化合物を製することができる。

【0029】

一般式(4)で表されるピリジン化合物もしくはその塩としては、前述の一般式(1)で表されるピリジン化合物もしくはその塩と同様の化合物を選択できる。この場合、一般式(4)で表されるピリジン化合物もしくはその塩と一般式(1)で表されるピリジン化合物もしくはその塩において、 $R_1 \neq R_4$ もしくは $R_2 \neq R_5$ の場合には、得られた一般式(5)で表されるピリジン化合物は2つのピリジン環において、ピリジルアルキル基もしくは環上の置換基が異なる化合物となり、 $R_1 = R_4$ であり、 $R_2 = R_5$ の場合には、得られた一般式(5)で表されるピリジン化合物は、2つのピリジン環において、ピリジルアルキル基もしくは環上の置換基が同一の化合物となる。

【0030】

さらに、一般式(3)で表されるピリジン化合物の製造において、使用する一般式(2)で表されるジオール類が対照型のジオールの場合、一般式(4)で表されるピリジン化合物もしくはその塩と一般式(1)で表されるピリジン化合物もしくはその塩において、 $R_1 = R_4$ であり、 $R_2 = R_5$ の場合には、得られた一般式(5)で表されるピリジン化合物は、左右対称の構造を有する化合物となる。

【0031】

一般式(5)で表されるピリジン化合物は、一般式(3)で表される化合物を単離することなく製造することも可能である。例えば、前述のような操作で一般式(3)で表されるピリジン化合物を反応系に生成させ、次いで、強塩基の存在下に一般式(4)で表されるピリジン化合物を作用させればよい。この方法は、一般式(4)および一般式(1)で

表されるピリジン化合物もしくはその塩において、 $R_1=R_4$ であり、 $R_2=R_5$ の場合有効であり、なおかつ、 $A=B$ であり、 $X=Y$ である場合には極めて有効な手段である。

【0032】

一般式(4)で表されるピリジン化合物もしくはその塩の使用量は、一般式(3)で表されるピリジン化合物に対して、1~1.5当量の使用が好ましく、さらに、1~1.1当量の使用が好ましい。

【0033】

前述したように、一般式(3)で表されるピリジン化合物と一般式(4)で表されるピリジン化合物もしくはその塩の反応においては、一般式(4)で表されるピリジン化合物もしくはその塩が強塩基との接触によって変化しやすいため、予め、一般式(3)で表されるピリジン化合物と強塩基の反応により、一般式(3)で表される化合物のアルコキサイドを生成させた後に一般式(4)で表されるピリジン化合物を加えるか、一般式(3)で表されるピリジン化合物と一般式(4)で表されるピリジン化合物を予め混合しておき、次いで、強塩基を添加することが好ましい。一般式(4)で表されるピリジン化合物が塩を形成している場合は、該化合物を遊離化させ得る量、通常は約1当量モルの強塩基を事前に添加し、前述の手順で処理することが可能である。

【0034】

本反応においては、一般式(1)で表されるピリジン化合物もしくはその塩と、一般式(2)で表されるジオール類の反応において選択した強塩基の使用が可能であり、それらは単独で用いても2種以上を組み合わせ用いても差し支えない。強塩基の使用量は、一般式(4)で表されるピリジン化合物が遊離塩基の場合、その約1当量モルが好ましい。但し、転化率が低い場合は、一般式(3)で表されるピリジン化合物および一般式(4)で表されるピリジン化合物が消失するまで、強塩基を追加しても差し支えない。

【0035】

本反応においては、一般式(1)で表されるピリジン化合物もしくはその塩と、一般式(2)で表されるジオール類の反応において選択した溶媒の使用が可能であり、それらは単独で用いても、2種以上を組み合わせ用いても差し支えない。溶媒の使用量は、一般式(3)で表されるピリジン化合物および一般式(4)で表されるピリジン化合物およびその塩の溶解度や反応中に生成するアルカリ金属塩の分散状態により、適宜選択できる。

【0036】

本反応は、 -20°C から使用する溶媒の常圧下での沸点までを選択できる。好ましい反応温度は、 -20°C から室温であり、さらに好ましい反応温度は、 -10°C から 10°C である。反応の進行は、薄層クロマトグラフィーや高速液体クロマトグラフィーで追跡でき、原料の消失により反応の終了が確認できる。一般式(5)で表されるピリジン化合物は、常法により反応混合物から取り出すことが可能である。該化合物が結晶性の場合、再結晶を行うことでより高純度の化合物を得ることができる。該化合物が非結晶性の場合、該化合物の一塩酸塩、二塩酸塩、一酢酸塩、二酢酸塩などの無機もしくは有機酸塩を生成させ、必要に応じてそれらの再結晶を行った後に塩を中和し、常法により取り出すことで、高純度の化合物を得ることができる。

【0037】

次いで、一般式(5)で表されるピリジン化合物と、一般式(6)で表されるハロゲン化合物もしくはスルホン酸エステル化合物を反応させることにより、所望の、一般式(7)で表される、殺菌性ピリジン化合物を得ることができる。一般式(6)において、 R_6 は炭素数1~18の直鎖もしくは分岐のアルキル基が選択でき、 Z は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子もしくは OSO_2R_7 基で表される置換のスルホニルオキシ基が選択できる。この際、 R_7 は低級アルキル基もしくは置換あるいは無置換のフェニル基を選択できる。例えば、一般式(6)で表されるハロゲン化合物としては、炭素数1~18の塩化アルキル、臭化アルキル、ヨウ化アルキルなどが挙げられ、スルホン酸エステルとしては炭素数1~18の脂肪族アルコールの低級アルキルスルホン酸エステル、置換あるいは無置換のベンゼンスルホン酸エステルが挙げられる。

【0038】

本反応において、一般式(5)で表されるピリジン化合物に対する一般式(6)で表されるハロゲン化合物もしくはスルホン酸エステル化合物の使用量は、理論的に2当量モルである。但し、転化率が低い場合、さらに一般式(6)の化合物を多く用いても差し支えなく、大過剰に用いた場合は、回収して再使用することも可能である。

【0039】

一般式(5)で表されるピリジン化合物と一般式(6)で表されるハロゲン化合物もしくはスルホン酸エステル化合物の反応においては溶媒の使用が可能である。好ましい溶媒としては、低級脂肪族アルコール、非プロトン性極性溶媒が挙げられ、具体的には、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノール、ターシャリブタノール、アセトニトリル、プロピオニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルスルホキシドなどが使用できる。ジメチルホルムアミドは、該反応の転化率および選択率が良好であること、後処理が簡便であること、経済性に優れていることなどから最も好ましい溶媒である。

【0040】

これらの溶媒は、単独で用いても、2種以上を混合して用いても差し支えない。溶媒の使用量は、一般式(5)で表されるピリジン化合物、一般式(6)で表されるハロゲン化合物もしくはスルホン酸エステル化合物の該溶媒への溶解度を考慮して適宜選択できる。

【0041】

一方、該反応は、溶媒を使用せず、一般式(6)で表されるハロゲン化合物もしくはスルホン酸エステル化合物を過剰に使用して実施することも可能である。この場合、反応終了後に、未反応の一般式(6)で表される化合物は、反応混合物から分離、回収して再使用することができ、極めて効率的、かつ、経済的である。

【0042】

本反応は、0℃から使用する溶媒もしくは一般式(6)で表される化合物の常圧における沸点で実施できる。好ましい温度は、室温から100℃であり、さらに好ましい温度は、40℃から80℃である。反応の進行は、高速液体クロマトグラフィーなどで追跡でき、原料の消失と目的とする一般式(7)の殺菌性ピリジン化合物の生成量から反応の終了を判断できる。

【0043】

さらに、該反応は、一般式(5)で表されるピリジン化合物を単離することなしに、一般式(5)で表されるピリジン化合物を含有する反応混合物に一般式(6)で表される化合物を添加して連続的に実施することも可能である。この場合、一般式(5)の化合物の製造に使用した溶媒をそのまま使用すればよい。

【0044】

一般式(7)で表される殺菌性ピリジン化合物は、常法により取り出すことが可能であり、常温で固体の化合物は、適切な溶媒系からの結晶化が可能である。また、この場合、適切な溶媒系を選択することにより、再結晶による精製が可能であり、高純度の目的物を得ることができる。

【実施例】

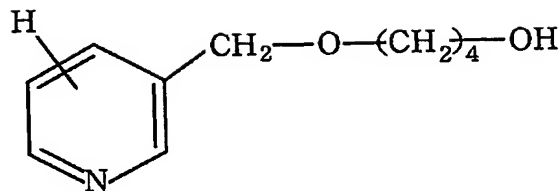
【0045】

以下の実施例で本発明をさらに詳細に説明する。

<実施例1>

[下記構造式で示される化合物(3-A)の合成]

化合物 (3-A)



DMF (ジメチルホルムアミド) 75 ml に 1, 4-ブタンジオール 8.24 g (91.43 mmol) を加え、氷冷下カリウムtert-ブトキシド 10.3 g (91.79 mmol) を添加し、室温で 1.5 時間撹拌した。

【0046】

このスラリー液に -8 ~ -3℃ で 3-クロロメチルピリジン塩酸塩 1.0 g (6.10 mmol) およびカリウムtert-ブトキシド 0.68 g (6.06 mmol) を交互に添加し、これを 15 回繰り返し、全量で 3-クロロメチルピリジン塩酸塩 15.0 g (91.45 mmol) およびカリウムtert-ブトキシド 10.2 g (90.9 mmol) を添加した。

【0047】

添加終了後、反応混合物を HPLC (条件 1) で分析すると、3-クロロメチルピリジンのピークが確認されたので、3-クロロメチルピリジンのピークが消失するまで、カリウムtert-ブトキシドを 5℃ 以下で添加した。追加したカリウムtert-ブトキシドは 1.13 g (10.07 mmol) であった。

【0048】

反応混合物を固液分離し、ケーキを DMF 30 ml で洗浄、ろ洗液から DMF を減圧下で留去して油状の粗生成物 (化合物 (3-A)) 17.1 g を得た。得られたオイルを HPLC (条件 1) で分析すると、前記化合物 (3-A) の面積率は 76.0% であった。

【0049】

前記化合物 (3-A) の粗生成物を水 30 ml に溶解し、トルエンで洗浄した。その後、水層に食塩 6 g を加え、ジクロロメタン 20 ml × 2 で抽出し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、溶媒を留去し、油状の前記化合物 (3-A) 9.21 g (収率 (1, 4-ブタンジオールより) : 57.2%) を得た。得られたオイルを HPLC (条件 1) で分析すると、面積率は 99.4% であった。(¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.67-1.75 (4H, m, -CH₂)₂-)、δ 2.35 (1H, s, OH)、δ 3.52-3.56 (2H, t, J=6.0 Hz, CH₂)、δ 3.64-3.68 (2H, t, J=6.0 Hz, CH₂)、δ 4.52 (2H, s, CH₂)、δ 7.27-7.31 (1H, m, aromH)、δ 7.66-7.70 (1H, m, aromH)、δ 8.52-8.56 (2H, m, aromH × 2)、MS (APCI) : m/z = 182 [M+H]⁺)

【0050】

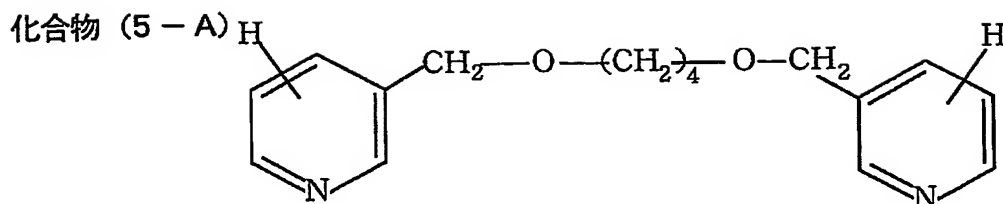
HPLC (条件 1)

- ・カラム: Inertsil ODS-3 (GL Sciences) 4.6 mm φ × 250 mm
- ・カラム温度: 15℃ 付近の一定温度
- ・移動相: A-0.5% 酢酸アンモニウム水溶液、B-アセトニトリル A:B=70:30 (一定)
- ・流量: 1.0 ml/min
- ・検出器: UV 254 nm
- ・注入量: 20 μL

【0051】

<実施例 2>

[下記構造式で示される化合物 (5-A) の合成]



DMF 25 ml に前記化合物 (3-A) 5.0 g (27.59 mmol) を加え、氷冷下カリウムtert-ブトキシド 3.1 g (27.63 mmol) を添加した。このスラリーに 5~6℃ で 3-クロロメチルピリジン塩酸塩 0.5 g (3.05 mmol) およびカリウムtert-ブトキシド 0.34 g (3.03 mmol) を交互に添加し、これを 9 回繰り返し、全量で 3-クロロメチルピリジン塩酸塩 4.5 g (27.43 mmol) およびカリウムtert-ブトキシド 3.06 g (27.27 mmol) を添加した。

【0052】

添加終了後、反応混合物を HPLC (条件 1) で分析すると、3-クロロメチルピリジンおよび前記化合物 (3-A) のピークが確認されたので、3-クロロメチルピリジンのピークおよび前記化合物 (3-A) のピークが消失するまで、カリウムtert-ブトキシドを 5℃ 以下で添加した。追加したカリウムtert-ブトキシドは 0.62 g (5.53 mmol) であった。

【0053】

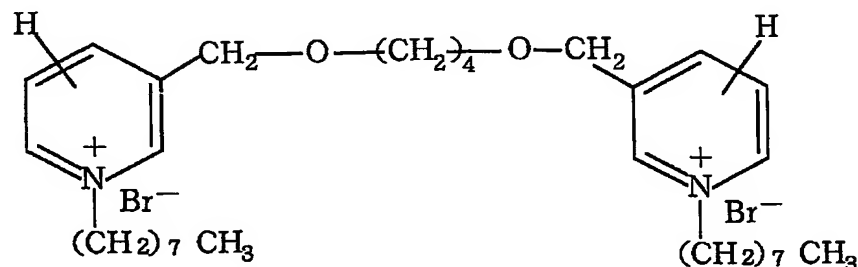
反応混合物を固液分離し、ケーキを DMF 30 ml で洗浄、ろ洗液から DMF を減圧下に留去した。この濃縮残液にジクロロメタン 20 ml を添加し、溶解液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、油状物 5.8 g を得た。この粗生成物 0.5 g についてシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム-メタノール) で精製を行い、油状の前記化合物 (5-A) 0.3 g を得た。(¹H-NMR: δ 1.70-1.74 (4H, m, -(CH₂)₂-), δ 3.50-3.54 (4H, m, CH₂×2), δ 4.51 (4H, s, CH₂×2), δ 7.25-7.29 (2H, dd, J=4.9 Hz, 7.9 Hz, arom H×2), δ 7.65-7.69 (2H, dt, J=1.7 Hz, 7.9 Hz, arom H×2), δ 8.52-8.57 (4H, dd, J=1.7 Hz, 4.9 Hz, arom H×4), MS (APCI): m/z = 273 [M+H]⁺)

【0054】

<実施例 3>

[下記構造式の化合物 (7-A) の合成]

化合物 (7-A)



前記化合物 (5-A) 5.0 g (18.36 mmol) にオクチルブロマイド 35.5 g (183.8 mmol) を加え、70~80℃ で 20 時間反応を行った。

【0055】

反応混合物を HPLC (条件 2) で分析すると、前記化合物 (5-A) のピークは消失していた。反応混合物より上層のオクチルブロマイド層を分離し、下層油状物をアセトニトリル-酢酸エチル=1:3 (v/v) 混液に注加した。混合物を冷却し、析出結晶を 0℃ でろ過、減圧乾燥を行い、灰白色結晶 9.7 g (粗収率 (前記化合物 (5-A) より)

: 85%)を得た。

【0056】

得られた結晶 2 g についてアセトニトリル-酢酸エチル = 1 : 3 (v/v) 混液で再結晶を行い、微灰白色結晶の化合物 (7-A) 1.6 g を得た。 (m. p. 52~53℃、¹H-NMR (d⁶-DMSO) : δ 0.82-0.89 (6H, t, J=5.3 Hz, CH₃×2)、δ 1.25-1.34 (20H, m, -(CH₂)₅-×2)、δ 1.77-1.80 (4H, m, -(CH₂)₂-×2)、δ 2.04-2.09 (4H, t, J=7.0 Hz, CH₂×2)、δ 3.70-3.72 (4H, t, J=5.9 Hz, CH₂×2)、δ 4.67-4.71 (4H, t, J=7.0 Hz, CH₂×2)、δ 4.84 (4H, s, CH₂×2)、δ 8.11-8.15 (2H, dd, J=6.0 Hz, 8.0 Hz, aromH×2)、δ 8.56-8.59 (2H, d, J=8.0 Hz, aromH×2)、δ 8.69-8.92 (4H, dd, J=6.0 Hz, 13.1 Hz, aromH×4)、MS (ESI) : m/z = 579 [M-Br]⁺)。

【0057】

HPLC (条件2)

- ・カラム: Inertsil ODS-3 (GL Sciences) 4.6 mm φ × 250 mm
- ・カラム温度: 15℃付近の一定温度
- ・移動相: A-0.5% 酢酸アンモニウム水溶液、B-アセトニトリル A: 70% (12 min 保持) → (10 min) → A: 50% (14 min 保持) → A: 70%
- ・流量: 1.0 ml/min
- ・検出器: UV 254 nm
- ・注入量: 20 μL

【0058】

<実施例4>

[前記化合物 (5-A) の合成: 1, 4-ブタンジオールカリウム塩-DMFスラリーに3-クロロメチルピリジン-DMFスラリーを滴下]

DMF 20 ml に 1, 4-ブタンジオール 1.37 g (15.20 mmol) を加え、氷冷下カリウムtert-ブトキシド 1.71 g (15.24 mmol) を添加し、室温で1時間攪拌した。

【0059】

一方、DMF 15 ml に 3-クロロメチルピリジン塩酸塩 2.5 g (15.24 mmol) を加え、氷冷下カリウムtert-ブトキシド 1.71 g (15.24 mmol) を添加した。1, 4-ブタンジオール-DMFスラリーに 3-クロロメチルピリジン-DMFスラリーを -17~-14℃ で滴下した。

【0060】

反応混合物を HPLC (条件1) で分析すると、3-クロロメチルピリジンのピークが確認されたので、カリウムtert-ブトキシドを -10℃ 以下で 3-クロロメチルピリジンのピークが消失するまで添加した。3-クロロメチルピリジンのピーク消失確認後、反応混合物に氷冷下カリウムtert-ブトキシド 1.71 g (15.24 mmol) を添加し、先に調製したものと同量の 3-クロロメチルピリジン-DMFスラリーを -20~-17℃ で滴下した。反応混合物を HPLC (条件1) で分析すると、3-クロロメチルピリジンのピークが確認されたので、カリウムtert-ブトキシドを -10℃ 以下で 3-クロロメチルピリジンのピークが消失するまで添加した。3-クロロメチルピリジンのピーク消失確認後、反応混合物を固液分離し、ケーキを DMF 25 ml で洗浄、ろ洗液から DMF を減圧下に留去した。

【0061】

この濃縮残液にジクロロメタン 20 ml を添加し、溶解液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、油状の前記化合物 (5-A) 3.79 g (粗収率 (1, 4-ブタンジオールより): 91.8%) を得た。得られたオイルを HPLC (条件1) で分析すると、前記化合物 (5-A) の面積%は 64.5% であった。

【 0 0 6 2 】

< 实施例 5 >

＜実施例 5＞
 [前記化合物 (5-A) の合成: DMF-1, 4-ブタンジオール-3-クロロメチルピ
 リジン塩酸塩のスラリーにカリウムtert-ブトキシドを分割して添加]

DMF 50 ml に 1, 4-ブタンジオール 1.37 g (15.20 mmol) および 3-クロロメチルピリジン塩酸塩 5.0 g (30.48 mmol) を加え、-20 ~ -13 °C でカリウムtert-ブトキシド 6.84 g (60.96 mmol) を 10 分割して添加した。

【 0 0 6 3 】

【0063】
反応混合物をHPLC（条件1）で分析すると、3-クロロメチルピリジンのピークおよび前記化合物（3-A）のピークが確認されたので、3-クロロメチルピリジンのピークおよび前記化合物（3-A）のピークが消失するまで、3-クロロメチルピリジン塩酸塩とカリウムtert-ブトキシドを-10℃以下で添加した。追加した3-クロロメチルピリジン塩酸塩は1.0g（6.10mmol）、カリウムtert-ブトキシドは8.7g（77.53mmol）であった。

【 0 0 6 4 】

【0064】
反応混合物を固液分離し、ケーキをDMF 25 mlで洗浄、ろ洗液からDMFを減圧下に留去した。この濃縮残液にジクロロメタン20 mlを添加し、溶解液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、油状の前記化合物(5-A) 4.31 g(粗収率(3-クロロメチルピリジン塩酸塩より):86.5%)を得た。得られたオイルをHPLC(条件1)で分析すると、前記化合物(5-A)の面積%は72.8%であった。

【0065】

< 实施例 6 >

〔前記化合物（5-A）の合成：実施例5のスケールアップ〕

DMF 250 ml に 1, 4-ブタンジオール 13.73 g (0.1524 mol)、3-クロロメチルピリジン塩酸塩 50.0 g (0.3048 mol) を加え、-19~-12℃でカリウムtert-ブトキシド 68.4 g (0.6096 mol) を 20 分割して添加した。

【0066】

【0066】
反応混合物をHPLC（条件1）で分析すると、3-クロロメチルピリジンおよび前記化合物（3-A）のピークが確認されたので、3-クロロメチルピリジンのピークおよび前記化合物（3-A）のピークが消失するまで、3-クロロメチルピリジン塩酸塩とカリウムtert-ブトキシドを-10℃以下で添加した。

【 0 0 6 7 】

【0067】
追加した3-クロロメチルピリジン塩酸塩は8.0 g (0.0366 mol)、カリウムtert-ブトキシドは23.9 g (0.2130 mol)であった。反応混合物を固液分離し、ケーキをDMF 125 mlで洗浄、ろ洗液からDMFを減圧下に留去した。この濃縮残液にジクロロメタン200 mlを添加し、溶解液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、油状の前記化合物(5-A) 41.0 g (粗収率(1, 4-ブタンジオールより): 98.8%)を得た。得られたオイルをHPLC(条件1)で分析すると、前記化合物(5-A)の面積%は68.8%であった。

【0068】

< 实施例 7 >

＜実施例 7＞
 [前記化合物 (5-A) の合成: 1, 4-ブタンジオールモノカリウム塩-DMFスラリーに 3-クロロメチルピリジン塩酸塩とカリウムtert-ブトキシドを交互に添加]

【0069】

【0069】
DMF 250 ml に 1, 4-ブタンジオール 13.73 g (0.1524 mol) を加え、氷冷下カリウムtert-ブトキシド 17.1 g (0.1524 mol) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。このスラリーに -15 ~ -10℃ で 3-クロロメチルピリジン塩酸塩 5.0 g (30.48 mmol)、カリウムtert-ブトキシド 3.42 g (30.48 mmol) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。

mol) を交互に添加し、これを5回繰り返した。これ以降の添加は、 $-16 \sim -7^{\circ}\text{C}$ で3-クロロメチルピリジン塩酸塩 5.0 g (30.48 mmol)、カリウムtert-ブトキシド 6.84 g (60.96 mmol) を交互に添加し、これを5回繰り返し、全量で3-クロロメチルピリジン塩酸塩 50.0 g (0.3048 mol)、カリウムtert-ブトキシド 51.3 g (0.4572 mol) を添加した。

【0070】

添加終了後、反応混合物をHPLC (条件1) で分析すると、3-クロロメチルピリジンおよび前記化合物 (3-A) のピークが確認されたので、3-クロロメチルピリジンのピークおよび前記化合物 (3-A) のピークが消失するまで、3-クロロメチルピリジン塩酸塩とカリウムtert-ブトキシドを 0°C 以下で添加した。

【0071】

追加した3-クロロメチルピリジン塩酸塩は 2.65 g (0.0366 mol)、カリウムtert-ブトキシドは 4.96 g (0.0442 mol) であった。反応混合物を固液分離し、ケーキをDMF 125 ml で洗浄、ろ洗液からDMFを減圧下に留去した。

【0072】

この濃縮残液にジクロロメタン 200 ml を添加し、溶解液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、油状の前記化合物 (5-A) 40.9 g (粗収率 (1, 4-ブタンジオールより): 98.6%) を得た。得られたオイルをHPLC (条件1) で分析すると、前記化合物 (5-A) の面積%は 89.2% であった。

【0073】

得られた粗生成物 2 g (7.41 mmol) をイソプロピルアルコール 10 g に溶解し、溶解液に塩化水素ガス 0.27 g (7.41 mmol) を吹き込んだ。混合物を 10°C に冷却し、析出した結晶をろ過、減圧乾燥して、前記化合物 (5-A) の1塩酸塩 1.1 g を得た (収率: 48.0%)。得られた結晶をHPLC (条件1) で分析すると、化合物の面積%は 97.5% であった。

【0074】

<実施例 8>

[前記化合物 (5-A) の合成: 1, 4-ブタンジオール-カリウムtert-ブトキシド-DMFスラリーに3-クロロメチルピリジン塩酸塩-DMF溶液を滴下して前記化合物 (3-A) を生成させ、その反応混合物に3-クロロメチルピリジン塩酸塩を加えたスラリーにカリウムtert-ブトキシド-DMF溶液を滴下]

DMF 100 ml に 1, 4-ブタンジオール 13.73 g (0.1524 mol) を加え、氷冷下カリウムtert-ブトキシド 34.2 g (0.3048 mol) を添加し、 5°C 以下で30分撹拌した。このスラリーに $4 \sim 10^{\circ}\text{C}$ で3-クロロメチルピリジン塩酸塩 25.0 g (0.1524 mol) のDMF (150 ml) 溶液を1.5時間かけて滴下した。

【0075】

次に反応混合物に3-クロロメチルピリジン塩酸塩 25.0 g (0.1524 mol)、カリウムtert-ブトキシド 17.1 g (0.1524 mol) を 0°C 以下で添加後、カリウムtert-ブトキシド 17.1 g (0.1524 mol) のDMF (100 ml) 溶液を $-10 \sim 0^{\circ}\text{C}$ で30分かけて滴下した。滴下終了後、反応混合物をHPLC (条件1) で分析すると、3-クロロメチルピリジンおよび前記化合物 (3-A) のピークが確認されたので、3-クロロメチルピリジンのピークおよび前記化合物 (3-A) のピークが消失するまで、3-クロロメチルピリジン塩酸塩とカリウムtert-ブトキシドを 0°C 以下で添加した。

【0076】

追加した3-クロロメチルピリジン塩酸塩は 6.5 g (0.0396 mol)、カリウムtert-ブトキシドは 8.89 g (0.0792 mol) であった。反応混合物を固液分離し、ケーキをDMF 150 ml で洗浄、ろ洗液からDMFを減圧下に留去した。この濃縮残液にジクロロメタン 200 ml を添加し、溶解液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去

し、油状の前記化合物 (5-A) 43.2 g (粗収率 (3-クロロメチルピリジン塩酸塩より): 92.1%) を得た。得られたオイルを HPLC (条件1) で分析すると、前記化合物 (5-A) の面積%は 87.8% であった。

【0077】

<実施例 9>

[前記化合物 (5-A) の合成: DMF-1, 4-ブタンジオール-3-クロロメチルピリジン塩酸塩のスラリーにカリウムtert-ブトキシドのDMF溶液を滴下]

DMF 200 ml に 1, 4-ブタンジオール 6.87 g (0.0762 mol)、3-クロロメチルピリジン塩酸塩 25.0 g (0.1524 mol) を加え、-11~-5℃ でカリウムtert-ブトキシド 35.9 g (0.3199 mol) の DMF (100 ml) 溶液を 1.5 時間かけて滴下した。室温で一晩熟成後、反応混合物を HPLC (条件1) で分析すると、前記化合物 (3-A) のピークが確認されたので、前記化合物 (3-A) のピークが消失するまで、3-クロロメチルピリジン塩酸塩とカリウムtert-ブトキシドを 0℃ 以下で添加した。追加した 3-クロロメチルピリジン塩酸塩は 2.5 g (0.0152 mol)、カリウムtert-ブトキシドは 3.42 g (0.0305 mol) であった。反応混合物を固液分離し、ケーキを DMF 150 ml で洗浄、ろ洗液から DMF を減圧下に留去した。この濃縮残液にジクロロメタン 100 ml を添加し、溶解液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、油状の前記化合物 (5-A) 20.1 g (粗収率 (1, 4-ブタンジオールより): 96.6%) を得た。得られたオイルを HPLC (条件1) で分析すると、前記化合物 (5-A) の面積%は 80.3% であった。

【0078】

<実施例 10>

[前記化合物 (5-A) の合成: 実施例 7 のスケールアップ]

DMF 750 ml に 1, 4-ブタンジオール 41.2 g (0.457 mol) を加え、氷冷下カリウムtert-ブトキシド 51.3 g (0.457 mol) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。このスラリーに -5~0℃ で 3-クロロメチルピリジン塩酸塩 7.5 g (45.72 mmol)、カリウムtert-ブトキシド 5.1 g (45.45 mmol) を交互に添加し、これを 10 回繰り返した。これ以降の添加は、-6~-1℃ で 3-クロロメチルピリジン塩酸塩 7.5 g (45.72 mmol)、カリウムtert-ブトキシド 10.2 g (90.9 mmol) を交互に添加し、これを 10 回繰り返す、全量で 3-クロロメチルピリジン塩酸塩 150.0 g (0.9145 mol)、カリウムtert-ブトキシド 153.0 g (1.364 mol) を添加した。

【0079】

添加終了後、反応混合物を HPLC (条件1) で分析すると、3-クロロメチルピリジンおよび前記化合物 (3-A) のピークが確認されたので、3-クロロメチルピリジンのピークおよび前記化合物 (3-A) のピークが消失するまで、3-クロロメチルピリジン塩酸塩とカリウムtert-ブトキシドを 5℃ 以下で添加した。追加した 3-クロロメチルピリジン塩酸塩はなく、カリウムtert-ブトキシドは 10.3 g (91.79 mmol) であった。反応混合物を固液分離し、ケーキを DMF 300 ml で洗浄、ろ洗液から DMF を減圧下に留去した。この濃縮残液にジクロロメタン 500 ml を添加し、溶解液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、油状の前記化合物 (5-A) 111.9 g (粗収率 (1, 4-ブタンジオールより): 89.9%) を得た。得られたオイルを HPLC (条件1) で分析すると、前記化合物 (5-A) の面積%は 93.9% であった。

【0080】

<実施例 11>

[前記化合物 (7-A) の合成: 反応溶媒-メタノール/アセトニトリル混液]

メタノール/アセトニトリル=3:1 (v/v) 混液 50 g に前記化合物 (5-A) 10.0 g (36.72 mmol) とオクチルプロマイド 70.9 g (0.367 mol) を加え、還流下 135 時間反応を行った。反応混合物を HPLC (条件2) で分析すると、前記化合物 (5-A) のピークは消失していた。上層のオクチルプロマイド層を分離し

、下層に酢酸エチルを添加して混合物を冷却、析出した結晶を -18°C で濾別、ケーキを酢酸エチル10mlで洗浄し、減圧乾燥して前記化合物(7-A) 20.3g(粗収率: 83.9%)を得た。得られた結晶をHPLC(条件2)で分析すると、前記化合物(7-A)のピークの面積%は91.4%であった。

【0081】

<実施例12>

[前記化合物(7-A)の合成: 反応溶媒-DMF]

DMF 25mlに前記化合物(5-A) 5.0g(18.36mmol)とオクチルプロマイド35.5g(0.184mol)を加え、 $50\sim 55^{\circ}\text{C}$ で86時間反応を行った。反応混合物をHPLC(条件2)で分析すると、前記化合物(5-A)のピークは消失していた。反応混合物からDMFとオクチルプロマイドを減圧下で留去し、油状の前記化合物(7-A) 12.9g(粗収率: 106.6%)を得た。得られたオイルをHPLC(条件2)で分析すると、前記化合物(7-A)のピークの面積%は93.0%であった。

【0082】

<実施例13>

[前記化合物(7-A)の合成: 無溶媒での反応、反応温度 $45\sim 55^{\circ}\text{C}$]

前記化合物(5-A) 10.0g(36.72mmol)にオクチルプロマイド70.9g(0.3671mol)を加え、 $49\sim 52^{\circ}\text{C}$ で50時間反応を行った。反応混合物をHPLC(条件2)で分析すると、前記化合物(5-A)のピークは消失していた。反応混合物を冷却し、析出結晶を室温で濾別、酢酸エチル20mlで結晶を洗浄し、減圧乾燥して前記化合物(7-A) 21.2g(粗収率: 87.6%)を得た。得られた結晶をHPLC(条件2)で分析すると、前記化合物(7-A)のピークの面積%は93.3%であった。

【0083】

<実施例14>

[前記化合物(7-A)の合成: 無溶媒での反応、反応温度 $75\sim 80^{\circ}\text{C}$ 、エタノール/酢酸エチル混液で結晶化]

前記化合物(5-A) 10.0g(36.72mmol)にオクチルプロマイド70.9g(0.3671mol)を加え、 $75\sim 77^{\circ}\text{C}$ で20時間反応を行った。反応混合物をHPLC(条件2)で分析すると、前記化合物(5-A)のピークは消失していた。反応混合物より上層のオクチルプロマイド層を分離し、下層にエタノール10mlを添加して溶解し、溶解液を酢酸エチル200ml中に注加した。混合物を冷却し、析出した結晶を -10°C で濾別、酢酸エチル10mlで結晶を洗浄、減圧乾燥して前記化合物(7-A) 17.4g(粗収率: 71.9%)を得た。得られた結晶をHPLC(条件2)で分析すると、前記化合物(7-A)のピークの面積%は95.2%であった。

【0084】

<実施例15>

[前記化合物(7-A)の合成: エタノール/酢酸エチル混液の比率を変更し、反応条件を以下の通りにした他は実施例14と同様]

前記化合物(5-A) 10.0g(36.72mmol)にオクチルプロマイド70.9g(0.3671mol)を加え、 $75\sim 77^{\circ}\text{C}$ で20時間反応を行った。反応混合物をHPLC(条件2)で分析すると、前記化合物(5-A)のピークは消失していた。反応混合物にエタノール10mlを添加して静置すると、上層が前記化合物(7-A)のエタノール溶液層、下層がオクチルプロマイド層となり、下層を分離した。次に上層を酢酸エチル500ml中に注加した。混合物を冷却し、析出結晶を 5°C で濾別、酢酸エチル10mlで結晶を洗浄、減圧乾燥して前記化合物(7-A) 20.8g(粗収率: 86.0%)を得た。得られた結晶をHPLC(条件2)で分析すると、前記化合物(7-A)のピークの面積%は90.8%であった。

【0085】

<実施例 16>

[前記化合物 (7-A) の合成: エタノール/酢酸エチル混液の比率を変更し、反応条件を以下の通りにした他は実施例 14 と同様。粗生成物をアセトニトリル/酢酸エチル混液で再結晶]

前記化合物 (5-A) 100.0 g (0.367 mol) にオクチルブロマイド 709.1 g (3.67 mol) を加え、75~78℃で20時間反応を行った。反応混合物を HPLC (条件2) で分析すると、前記化合物 (5-A) のピークは消失していた。反応混合物にエタノール 97 ml を添加して静置すると、上層が前記化合物 (7-A) のエタノール溶液層、下層がオクチルブロマイド層となり、下層を分離した。次に上層を酢酸エチル 2900 ml 中に注加した。混合物を冷却し、析出結晶を 3℃で濾別、酢酸エチル 100 ml で結晶を洗浄、減圧乾燥して前記化合物 (7-A) 215.8 g (粗収率: 89.3%) を得た。得られた結晶を HPLC (条件2) で分析すると、前記化合物 (7-A) のピークの面積%は 93.1% であった。

【0086】

得られた結晶 212 g をアセトニトリル 592 ml、酢酸エチル 1953 ml の混液で再結晶を行い、前記化合物 (7-A) 192.1 g (精製収率: 90.6%) を得た。得られた結晶を HPLC (条件2) で分析すると、前記化合物 (7-A) のピークの面積%は 96.4% であった。

【0087】

<実施例 17>

[前記化合物 (7-A) の合成: 3-クロロメチルピリジンのベンゼンスルホン酸塩から前記化合物 (5-A) を合成。前記化合物 (5-A) を単離せずに前記化合物 (7-A) を合成]

DMF 35 g に 1,4-ブタンジオール 3.2 g (0.035 mol) を加え、10~20℃でカリウムtert-ブトキシド 3.9 g (0.035 mol) を添加した。このスラリーに 10~25℃で 3-クロロメチルピリジン・ベンゼンスルホン酸塩 20.0 g (0.07 mol) の DMF (55 g) 溶液を滴下し、同時にカリウムtert-ブトキシド 16.8 g (0.15 mol) を分割して添加した。添加終了後、反応混合物を HPLC (条件1) で分析すると、3-クロロメチルピリジンおよび前記化合物 (3-A) のピークが確認されたので、3-クロロメチルピリジンおよび前記化合物 (3-A) のピークが消失するまで、カリウムtert-ブトキシドを 20℃以下で添加した。追加したカリウムtert-ブトキシドは 1.5 g (0.01 mol) であった。

【0088】

反応混合物より無機塩を濾別、ケーキを 10 g の DMF で洗浄した。ろ洗液にオクチルブロマイド 96.0 g (0.5 mol) を添加、60℃で 72 時間反応を行った。反応混合物を HPLC (条件2) で分析すると、前記化合物 (5-A) のピークは消失していた。反応混合物を固液分離し、ケーキを DMF 20 g で洗浄、ろ洗液から DMF とオクチルブロマイドを減圧下に留去し、油状の前記化合物 (7-A) 41.1 g (粗収率 (3-クロロメチルピリジン・ベンゼンスルホン酸塩より): 89.2%) を得た。得られたオイルを HPLC (条件2) で分析すると、前記化合物 (7-A) のピークの面積%は 87.8% であった。

【0089】

<実施例 18>

[前記化合物 (5-A) の合成: 塩基をナトリウムtert-ブトキシドに代え、反応条件を以下の通りにした他は実施例 7 と同様]

DMF 250 ml に 1,4-ブタンジオール 13.73 g (0.1524 mol) を加え、氷冷下ナトリウムtert-ブトキシド 14.65 g (0.1524 mol) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。このスラリーに -15~-10℃で 3-クロロメチルピリジン塩酸塩 5.0 g (30.48 mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド 2.93 g (30.48 mmol) を交互に添加し、これを 5 回繰り返した。これ以降の添加は、-16~-

7℃で3-クロロメチルピリジン塩酸塩5.0g (30.48mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド5.86g (60.97mmol)を交互に添加し、これを5回繰り返し、全量で3-クロロメチルピリジン塩酸塩50.0g (0.3048mol)、ナトリウムtert-ブトキシド43.95g (0.4573mol)を添加した。

【0090】

添加終了後、反応混合物をHPLC (条件1)で分析すると、3-クロロメチルピリジンおよび前記化合物(3-A)のピークが確認されたので、3-クロロメチルピリジンのピークおよび前記化合物(3-A)のピークが消失するまで、3-クロロメチルピリジン塩酸塩とナトリウムtert-ブトキシドを0℃以下で添加した。追加した3-クロロメチルピリジン塩酸塩は2.5g (0.0152mol)、ナトリウムtert-ブトキシドは2.93g (0.0305mol)であった。反応混合物を固液分離し、ケーキをDMF 125mlで洗浄、ろ洗液からDMFを減圧下に留去した。この濃縮残液にジクロロメタン200mlを添加し、溶解液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、油状の前記化合物(5-A)39.4g (粗収率(1,4-ブタンジオールより):94.9%)を得た。得られたオイルをHPLC (条件1)で分析すると、前記化合物(5-A)の面積%は88.3%であった。

【0091】

<実施例19>

[前記化合物(5-A)の合成:3-ピリジンメタノールベンゼンスルホン酸エステルを使用した反応]

DMF 15mlに1,4-ブタンジオール0.9g (9.99mmol)を加え、氷冷下カリウムtert-ブトキシド1.13g (10.07mmol)を添加し、室温で1時間撹拌した。このスラリーに-5~0℃で3-ピリジンメタノールベンゼンスルホン酸エステル2.5g (10.03mmol)のDMF (5ml)溶液を滴下した。-5~0℃で30分撹拌後、反応混合物にカリウムtert-ブトキシド1.13g (10.07mmol)を-5~0℃で添加した。このスラリーに-5~0℃で3-ピリジンメタノールベンゼンスルホン酸エステル2.5g (10.03mmol)のDMF (5ml)溶液を滴下した。

【0092】

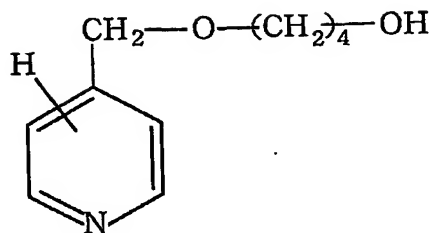
滴下終了後、反応混合物をHPLC (条件1)で分析すると、3-ピリジンメタノールベンゼンスルホン酸エステルのピークおよび前記化合物(3-A)のピークが確認されたので、3-ピリジンメタノールベンゼンスルホン酸エステルのピークおよび前記化合物(3-A)のピークが消失するまで、3-ピリジンメタノールベンゼンスルホン酸エステル化合物とカリウムtert-ブトキシドを0℃以下で添加した。追加した3-ピリジンメタノールベンゼンスルホン酸エステルは0.25g (1.00mmol)、カリウムtert-ブトキシドは0.22g (1.96mmol)であった。反応混合物を固液分離し、ケーキをDMF 10mlで洗浄、ろ洗液からDMFを減圧下に留去した。この濃縮残液にジクロロメタン20mlを添加し、溶解液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、油状の前記化合物(5-A)2.4g (粗収率(1,4-ブタンジオールより):88.2%)を得た。得られたオイルをHPLC (条件1)で分析すると、前記化合物(5-A)の面積%は85.8%であった。

【0093】

<実施例20>

[下記構造式で示される化合物(3-B)の合成:3-クロロメチルピリジン塩酸塩から4-クロロメチルピリジン塩酸塩に代え、反応条件を以下の通りにした他は実施例1と同様]

化合物 (3-B)



DMF 75 ml に 1, 4-ブタンジオール 8.24 g (91.43 mmol) を加え、氷冷下カリウムtert-ブトキシド 10.3 g (91.79 mmol) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。このスラリーに -10 ~ -5 °C で 4-クロロメチルピリジン塩酸塩 1.5 g (9.14 mmol)、カリウムtert-ブトキシド 1.03 g (9.18 mmol) を交互に添加し、これを 10 回繰り返した。

【0094】

添加終了後、反応混合物を HPLC (条件 1) で分析すると、4-クロロメチルピリジンのピークが確認されたので、4-クロロメチルピリジンのピークが消失するまでカリウムtert-ブトキシドを 10 °C 以下で添加した。追加したカリウムtert-ブトキシドは 1.03 g (9.18 mmol) であった。反応混合物を固液分離し、ケーキを DMF 20 ml で洗浄、ろ洗液から DMF を減圧下に留去し油状の粗生成物 17.0 g を得た。得られたオイルを HPLC (条件 1) で分析すると、前記化合物 (3-B) の面積%は 63.0 % であった。

【0095】

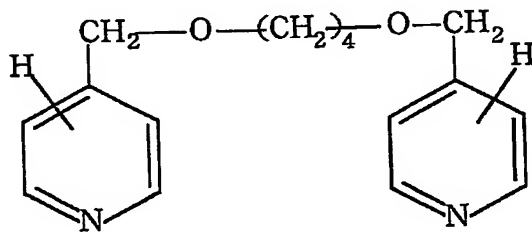
粗生成物を水 30 ml に溶解し、トルエンで洗浄した。その後、水層に食塩 6 g を加え、ジクロロメタン 20 ml × 2 で抽出し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、溶媒を留去し、油状の前記化合物 (3-B) 9.21 g (収率 (1, 4-ブタンジオールより) : 57.2 %) を得た。得られたオイルを HPLC (条件 1) で分析すると、面積%は 99.4 % であった。(¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.65-1.80 (4H, m, -CH₂)₂-), δ 2.4 (1H, s, OH), δ 3.54-3.58 (2H, t, J=5.9 Hz, CH₂), δ 3.66-3.70 (2H, t, J=5.9 Hz, CH₂), δ 4.53 (2H, s, CH₂), δ 7.24-7.26 (2H, dd, J=1.5 Hz, 4.5 Hz, arom H × 2), δ 8.55-8.57 (2H, dd, J=1.5 Hz, 4.5 Hz, arom H × 2), MS (APCI) : m/z = 182 [M+H]⁺)

【0096】

<実施例 21>

[下記構造式で示される化合物 (5-B) の合成: 3-クロロメチルピリジン塩酸塩から 4-クロロメチルピリジン塩酸塩に代え、反応条件を以下の通りにした他は実施例 7 と同様]

化合物 (5-B)



DMF 49 ml に 1, 4-ブタンジオール 2.7 g (30.0 mmol) を加え、氷冷下カリウムtert-ブトキシド 3.4 g (30.0 mmol) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。このスラリーに -5 ~ -3 °C で 4-クロロメチルピリジン塩酸塩 0.98 g (6 mmol)、カリウムtert-ブトキシド 0.68 g (6 mmol) を交互に添加し、これを 5 回繰り返した。これ以降の添加は、-5 ~ -2 °C で 4-クロロメチルピリジン塩酸塩 0

9.8 g (6 mmol)、カリウムtert-ブトキシド1.36 g (12 mmol)を交互に添加し、これを5回繰り返し、全量で4-クロロメチルピリジン塩酸塩9.8 g (60 mmol)、カリウムtert-ブトキシド10.2 g (90 mmol)を添加した。

【 0 0 9 7 】

【0097】
添加終了後、反応混合物をHPLC（条件1）で分析すると、4-クロロメチルピリジンおよび前記化合物（3-B）のピークが確認されたので、4-クロロメチルピリジンのピークおよび前記化合物（3-B）のピークが消失するまで、4-クロロメチルピリジン塩酸塩とカリウムtert-ブトキシドを10℃以下で添加した。追加した4-クロロメチルピリジン塩酸塩は2.0g（12mmol）、カリウムtert-ブトキシドは2.6g（24mmol）であった。反応混合物を固液分離し、ケーキをDMF 20mlで洗浄、ろ液からDMFを減圧下に留去した。

【 0 0 9 8 】

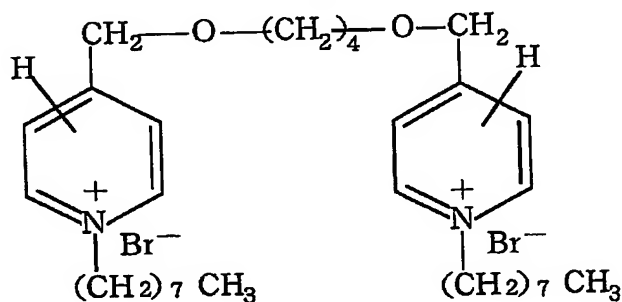
【0098】
この濃縮残液に酢酸エチル50mlを添加し、溶解液を水で洗浄後、溶媒を留去し、黄色結晶の前記化合物(5-B)を得た。該化合物の結晶をHPLC(条件1)で分析すると、前記化合物(5-B)の面積%は70.5%であった。得られた粗生成物5g(18mmol)をイソプロピルアルコール23.3gで再結晶を行い、白色結晶の前記化合物(5-B)2.7gを得た。(m.p. 98.6~100.2℃、¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.75-1.79(4H, m, -(CH₂)₂-)、δ 3.53-3.57(4H, m, CH₂×2)、δ 4.52(4H, s, CH₂×2)、δ 7.23-7.27(4H, dd, J=0.8Hz, 6.0Hz, aromH×4)、δ 8.55-8.57(4H, dd, J=1.6Hz, 6.0Hz, aromH×4)、MS(APCI): m/z=273 [M+H]⁺)

【0099】

< 实施例 22 >

〔下記構造式の化合物（7-B）の合成：前記化合物（5-B）を4-クロロメチルピリジン塩酸塩から誘導したものに代え、反応条件を以下の通りにした他は実施例3と同様〕

化合物 (7-B)



前記化合物 (5-B) 2.0 g (7.34 mmol) にオクチルプロマイド 21.3 g (110.3 mmol) を加え、70~80℃で53時間反応を行った。反応混合物をHPLC (条件2) で分析すると、前記化合物 (5-B) のピークは消失していた。反応混合物からオクチルプロマイドを減圧下で留去し、油状の前記化合物 (7-B) 5.2 g (粗収率: 107.7%) を得た。得られたオイルをHPLC (条件2) で分析すると、化合物 (7-B) のピークの面積%は81.3%であった。

【0 1 0 0】

< 实施例 23 >

〔前記化合物（５－Ｂ）の精製：塩酸塩での精製。（塩酸モル比：前記化合物（５－Ｂ）に対して１．５）〕

前記化合物 (5-B) 5.0 g (18.36 mmol、面積比 90.5%) をイソプロピルアルコール 15.0 g に溶解し、溶解液に塩化水素ガス 1.01 g (27.70 mmol) を 20~40℃ で吹き込んだ。混合物を 10℃ に冷却し、析出した結晶をろ過、減圧乾燥して、前記化合物 (5-B) の 2 塩酸塩 4.4 g を得た (収率: 69.8%)。得られた結晶を HPLC (条件 1) で分析すると、前記化合物 (5-B) の面積% は 97.

9%であった。

【0101】

<実施例 24>

[前記化合物 (5-B) の精製: 塩酸塩での精製。(塩酸モル比: 前記化合物 (5-B) に対して 2.0)]

前記化合物 (5-B) 5.0 g (18.36 mmol、面積比 90.5%) をイソプロピルアルコール 15.0 g に溶解し、溶解液に塩化水素ガス 1.34 g (36.75 mmol) を 20~40℃ で吹き込んだ。混合物を 10℃ に冷却し、析出した結晶をろ過、減圧乾燥して、前記化合物 (5-B) の 2 塩酸塩 5.7 g を得た (収率: 90.5%)。得られた結晶を HPLC (条件 1) で分析すると、前記化合物 (5-B) の面積%は 96.1%であった。

【0102】

<実施例 25>

[前記化合物 (5-B) の精製: 塩酸の吹き込み温度を 60~65℃ に代え、反応条件を以下の通りにした他は実施例 23 と同様]

前記化合物 (5-B) 15.0 g (55.08 mmol、面積比 90.5%) をイソプロピルアルコール 45.0 g に溶解し、溶解液に塩化水素ガス 4.0 g (0.1097 mol) を 60~65℃ で吹き込んだ。混合物を 5℃ に冷却し、析出した結晶をろ過、減圧乾燥して、前記化合物 (5-B) の 2 塩酸塩 17.2 g を得た (収率: 90.5%)。得られた結晶を HPLC (条件 1) で分析すると、前記化合物 (5-B) の面積%は 97.9%であった。

【0103】

<実施例 26>

[前記化合物 (5-B) の精製: 硫酸塩での精製 (硫酸モル比: 前記化合物 (5-B) に対して 1.0)]

前記化合物 (5-B) 15.0 g (55.08 mmol、面積比 90.5%) をイソプロピルアルコール 22.5 g に溶解し、溶解液に 98% 硫酸 5.5 g (54.96 mmol) を 70~75℃ で滴下した。混合物を 5℃ に冷却し、析出した結晶をろ過、減圧乾燥して、前記化合物 (5-B) の 2 硫酸塩 17.2 g を得た (収率: 47.5%)。得られた結晶を HPLC (条件 1) で分析すると、前記化合物 (5-B) の面積%は 94.6%であった。

【0104】

<実施例 27>

[前記化合物 (5-B) の精製: 硫酸塩での精製 (硫酸モル比: 前記化合物 (5-B) に対して 1.5)]

前記化合物 (5-B) 10.0 g (36.72 mmol、面積比 90.5%) をイソプロピルアルコール 20 ml に溶解し、溶解液に 98% 硫酸 5.5 g (54.96 mmol) を 45~60℃ で滴下した。混合物を 5℃ に冷却し、析出した結晶をろ過、減圧乾燥して、前記化合物 (5-B) の 2 硫酸塩 10.6 g を得た (収率: 61.6%)。得られた結晶を HPLC (条件 1) で分析すると、前記化合物 (5-B) の面積%は 94.9%であった。

【0105】

<実施例 28>

[前記化合物 (5-B) の精製: 硫酸塩での精製 (硫酸モル比: 前記化合物 (5-B) に対して 2.0)]

前記化合物 (5-B) 20.0 g (73.43 mmol、面積比 90.5%) をイソプロピルアルコール 40 ml に溶解し、溶解液に 98% 硫酸 14.7 g (0.1468 mol) を 60~80℃ で滴下した。混合物を 5℃ に冷却し、析出した結晶をろ過、減圧乾燥して、前記化合物 (5-B) の 2 硫酸塩 27.5 g を得た (収率: 79.9%)。得られた結晶を HPLC (条件 1) で分析すると、前記化合物 (5-B) の面積%は 94.7%

であった。

【0106】

<実施例 29>

[前記化合物 (5-B) の合成: 1, 4-ブタンジオールのモノナトリウム塩スラリーに 4-クロロメチルピリジン塩酸塩-DMFスラリーとナトリウム-tert-ブトキシドの DMF 溶液を同時に滴下]

DMF 80 ml に 1, 4-ブタンジオール 8.43 g (0.0935 mol) を加え、氷冷下ナトリウム tert-ブトキシド 9.0 g (0.0936 mol) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。このスラリーに 0~5℃ で 4-クロロメチルピリジン塩酸塩 34.1 g (45.72 mmol) / DMF 100 ml のスラリーとナトリウム tert-ブトキシド 37.0 g (0.3850 mol) / DMF 60 ml の溶液を同時に滴下した。

【0107】

滴下終了後、室温で 1 時間反応して、反応混合物を HPLC (条件 1) で分析すると、4-クロロメチルピリジンのピークは検出されず、前記化合物 (3-B) のピークもほぼ消失した。反応混合物を固液分離し、ケーキを DMF 60 ml で洗浄、ろ液から DMF を減圧下に留去した。得られた残液 28.3 g にイソプロピルアルコール 84.9 g を加えて溶解し、溶解液に塩化水素ガス 6.9 g (0.1892 mol) を 60~65℃ で吹き込んだ。混合物を 5℃ に冷却し、析出した結晶をろ過、イソプロピルアルコール 14.2 ml で結晶を洗浄して、前記化合物 (5-B) の 2 塩酸塩の湿体 36.1 g を得た。得られた湿体を水 18.1 g で溶解後、液苛性ソーダで pH 10~11.5 に調整し、トルエン 100 ml で抽出、トルエン層を水 20 ml で洗浄後、トルエンを減圧下に留去して油状の前記化合物 (5-B) 22.2 g (収率 (1, 4-ブタンジオールより): 87.2%) を得た。得られたオイルを HPLC (条件 1) で分析すると、前記化合物 (5-B) の面積%は 97.5% であった。

【0108】

<実施例 30>

[前記化合物 (7-B) の合成: 精製した前記化合物 (5-B) を使用し、反応条件を以下の通りにした他は実施例 14 と同様]

前記化合物 (5-B) 20.0 g (0.0734 mol, HPLC (条件 1): 98.2 面積%) にオクチルプロマイド 141.8 g (0.7343 mol) を加え、75~78℃ で 20.5 時間反応を行った。反応混合物を HPLC (条件 2) で分析すると、前記化合物 (5-B) のピークは消失していた。反応混合物にアセトニトリル 19.3 ml を添加して静置すると、上層が前記化合物 (7-B) のアセトニトリル溶液層、下層がオクチルプロマイド層となり、下層を分離した。次に上層を 80℃ 10 Torr まで減圧濃縮し、油状の前記化合物 (7-B) 44.9 g (粗収率: 93.0%) を得た。得られた油状物を HPLC (条件 2) で分析すると、前記化合物 (7-B) のピークは面積%は 97.5% であった。¹H-NMR (d⁶-DMSO): δ 0.86-0.90 (6H, t, J=5.5 Hz, CH₃×2)、δ 1.26-1.35 (20H, m, -(CH₂)₅-×2)、δ 1.80-1.85 (4H, m, -(CH₂)₂-×2)、δ 2.05-3.02 (4H, m, CH₂×2)、δ 3.72-3.75 (4H, m, CH₂×2)、δ 4.68-4.72 (4H, m, CH₂×2)、δ 4.85 (4H, s, CH₂×2)、δ 8.13 (4H, dd, J=0.8 Hz, 6.5 Hz, aromH×4)、δ 8.85 (4H, d, J=1.6 Hz, 6.5 Hz, aromH×4)

【0109】

試験例 1 <本発明の前記化合物 (7-A) の各種細菌に対する静菌活性>

対照化合物には塩化ベンザルコニウムを用いて最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

最小発育阻止濃度 (MIC) の測定は一般的なプロス希釈法に従い、ニュートリエントプロスを用いて、菌懸濁濃度が 10⁶ cell/ml になるように調整した定常状態の菌液を段階希釈した薬剤溶液と混合し、37℃、24 時間静置培養後、増殖の有無により MIC

IC 値を決定した。

供試菌としてグラム陰性菌 10 種およびグラム陽性菌 6 種を用いた。その結果を表 1 に示す。

【0110】

表1：静菌スペクトル

供試菌：細菌類	MIC (μ M)	
	化合物 (7-A)	対照化合物 ^{a)}
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27583	6.25	51.2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 10145	6.25	51.2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3080	6.25	102.4
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 4352	1.8	12.8
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	1.8	102.4
<i>Proteus rettgeri</i> NIH 96	3.6	51.2
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 13315	3.6	16.4
<i>Proteus mirabilis</i> IFO 3849	6.25	204.8
<i>Escherichia coli</i> K12 OUT 8401	0.9	12.8
<i>Escherichia coli</i> K12 W3110	0.9	25.6
<i>Bacillus subtilis</i> IFO 3134	0.5	6.4
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.45	6.4
<i>Bacillus cereus</i> IFO 3001	0.45	6.4
<i>Micrococcus luteus</i> IFO 12708	0.2	6.4
<i>Staphylococcus aureus</i> IFO 12732	0.45	6.4
<i>Staphylococcus aureus</i> JCI (MRSA)	0.4	12.8

a) ベンザルコニウム：塩化ベンザルコニウム

【0111】

試験例 2<本発明の化合物 (7-A) の各種細菌に対する殺菌活性 (MBC)>

対照化合物には、ヨウ化ベンザルコニウムを用いた。供試菌としてグラム陰性菌 5 種およびグラム陽性菌 4 種を用い、前記と同様にして最小殺菌濃度 (MBC) を測定した。その結果を表 2 に示す。

【0112】

表2: 殺菌スペクトル

供試菌: 細菌類	MBC (μ M) a)	
	化合物 (7-A)	対照化合物 ^{b)}
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27583	3.6	204.8
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	3.6	102.4
<i>Proteus rettgeri</i> NIH 96	3.6	51.2
<i>Escherichia coli</i> K12 OUT 8401	1.8	51.2
<i>Escherichia coli</i> K12 W3110	1.8	204.8
<i>Bacillus subtilis</i> IFO 3134	0.9	1.6
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.9	0.8
<i>Bacillus cereus</i> IFO 3001	0.9	25.6
<i>Staphylococcus aureus</i> IFO 12732	0.9	6.4

a) MBCは希釈法で行った。30℃、30分。

b) ベンザルコニウム: ヨウ化ベンザルコニウム

【0113】

試験例3<本発明の化合物(7-A)の真菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)の測定>

対照化合物にはTBZ(2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾール)を用いた。最小発育阻止濃度(MIC)の測定は、一般的なプロス希釈法に従い、サブロー培地を用い、前培養した供試菌を湿潤剤添加殺菌水で胞子液を調製した。希釈薬剤溶液1mlと胞子液1mlを混合し、インキュベーター中で30℃、1週間培養後、増殖の有無を濁度で判定し、濁度を生じていないところをMICとした。その結果を表3に示す。

【0114】

表3: 抗微生物スペクトル

供試菌: 細菌類	MIC (μ M) ^{a)}	
	化合物 (7-A)	対照化合物
<i>Aspergillus niger</i> TSY 0013	3.6	102.4
<i>Aspergillus niger</i> IFO 6341	3.6	25.6
<i>Aspergillus terreus</i> IFO 6346	3.6	25.6
<i>Aureobasidium pullulans</i> IFO 6353	3.6	0.8
<i>Chaetomium globosum</i> IFO 6347	3.6	3.2
<i>Cladosporium cladosporioides</i> IFO 6348	3.6	3.2
<i>Gliocladium virides</i> IFO 6355	3.6	3.2
<i>Penicillium funiculosum</i> IFO 6345	3.6	1.6
<i>Rhizopus nigricans</i> SN 32	6.25	102.4 <
<i>Trichoderma virides</i> IFO 30498	6.25	51.2

a) MICはサブロー培地を用い、ブロス希釈法で測定した。30℃、7日間。

【0115】

試験例4 <本発明の前記化合物(7-B)の各種細菌に対する抗菌活性>
前記試験例1と同様にして表4に記載の結果を得た。

表4：静菌スペクトル

供試菌：細菌類	MIC (μ M)	
	化合物 (7-B)	対照化合物 ^{a)}
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27583	3.6	51.2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 10145	3.6	51.2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3080	6.25	102.4
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 4352	1.8	12.8
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	3.6	102.4
<i>Proteus rettgeri</i> NIH 96	3.6	51.2
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 13315	3.6	16.4
<i>Proteus mirabilis</i> IFO 3849	6.25	204.8
<i>Escherichia coli</i> K12 OUT 8401	0.9	12.8
<i>Escherichia coli</i> K12 W3110	0.9	25.6
<i>Bacillus subtilis</i> IFO 3134	0.45	6.4
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.45	6.4
<i>Bacillus cereus</i> IFO 3001	0.45	6.4
<i>Micrococcus luteus</i> IFO 12708	0.2	6.4
<i>Staphylococcus aureus</i> IFO 12732	0.45	6.4
<i>Staphylococcus aureus</i> JCI (MRSA)	0.45	12.8

a) ベンザルコニウム：塩化ベンザルコニウム

【0116】
試験例5<本発明の化合物(7-B)の各種細菌に対する殺菌活性(MBC)>
前記試験例2と同様にして表5に記載の結果を得た。

表5: 殺菌スペクトル

供試菌: 細菌類	MBC (μ M) a)	
	化合物 (7-B)	対照化合物 ^{b)}
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27583	3.6	204.8
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	3.6	102.4
<i>Proteus rettgeri</i> NIH 96	3.6	51.2
<i>Escherichia coli</i> K12 OUT 8401	1.8	51.2
<i>Escherichia coli</i> K12 W3110	1.8	204.8
<i>Bacillus subtilis</i> IFO 3134	0.9	1.6
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.9	0.8
<i>Bacillus cereus</i> IFO 3001	0.9	25.6
<i>Staphylococcus aureus</i> IFO 12732	0.9	6.4

a) MBCは希釈法で行った。30℃、30分。

b) ベンザルコニウム: ヨウ化ベンザルコニウム

【0117】

試験例6<本発明の化合物(7-B)の真菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)の測定
>

前記試験例3と同様にして表6に記載の結果を得た。

表6: 抗微生物スペクトル

供試菌: 細菌類	MIC (μ M) a)	
	化合物 (7-B)	対照化合物
<i>Aspergillus niger</i> TSY 0013	3.6	102.4
<i>Aspergillus niger</i> IFO 6341	3.6	25.6
<i>Aspergillus terreus</i> IFO 6346	3.6	25.6
<i>Aureobasidium pullulans</i> IFO 6353	3.6	0.8
<i>Chaetomium globosum</i> IFO 6347	3.6	3.2
<i>Cladosporium cladosporioides</i> IFO 6348	3.6	3.2
<i>Gliocladium virides</i> IFO 6355	3.6	3.2
<i>Penicillium funiculosum</i> IFO 6345	3.6	1.6
<i>Rhizopus nigricans</i> SN 32	6.25	102.4 <
<i>Trichoderma virides</i> IFO 30498	6.25	51.2

a) MICはサブロー培地を用い、プロス希釈法で測定した。30℃、7日間。

【0118】

次に、本発明の（請求項1）の実施形態を列挙する。

〔請求項2〕

前記一般式（1）で表わされる化合物と前記一般式（4）で表わされる化合物とが同一である請求項1に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

〔請求項3〕

前記一般式（1）と前記一般式（4）におけるR₁およびR₄が、CH₂基であり、R₂およびR₅が、水素原子である請求項1に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

〔請求項4〕

前記一般式（2）で表されるジオール類が、1, 4-ブタンジオールである請求項1に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

〔請求項5〕

前記一般式（1）～（7）におけるR₁およびR₄が、CH₂基であり、R₂およびR₅が水素原子であり、R₃が、炭素数2～12の直鎖もしくは分岐のアルキル基であり、AおよびBが塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子であり、XおよびYが塩素アニオン、臭素アニオン、ヨウ素アニオン、低級アルキルスルホニルオキシアニオン、置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシアニオン、低級アルキルカルボキシアニオン、置換もしくは無置換のベンゼンカルボキシアニオンまたはアセトキシアニオンであり、mおよびnが0～1である請求項1に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

〔請求項6〕

前記AおよびBが、塩素原子であり、前記XおよびYが塩素アニオン、ベンゼンスルホニルオキシアニオンまたはアセトキシアニオンである請求項5に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

合物の製造方法。

〔請求項 7〕

前記強塩基が、アルカリ金属またはその水素化物、アルキルリチウム、フェニルリチウムおよびアルカリ金属アルコキシドのうちの少なくとも 1 種である請求項 1 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

〔請求項 8〕

前記強塩基が、ナトリウムターシャリブトキサイドもしくはカリウムターシャリブトキサイドである請求項 1 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

〔請求項 9〕

前記反応を溶媒中で行ない、該溶媒が、非プロトン性極性溶媒である請求項 1 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

〔請求項 10〕

前記溶媒が、ジメチルホルムアミドである請求項 9 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

〔請求項 11〕

前記一般式 (3) で表される化合物を単離することなく、連続的に一般式 (4) で表される化合物と反応させる請求項 1 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

〔請求項 12〕

前記一般式 (3) における R_1 が、炭素数 1～4 の直鎖もしくは分岐のアルキル基であり、 R_2 が、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、 R_3 が、炭素数 2～12 の直鎖もしくは分岐のアルキル基である請求項 1 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

〔請求項 13〕

前記 R_1 が CH_2 基であり、 R_2 が水素原子である請求項 12 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

〔請求項 14〕

前記 R_1 が、 CH_2 基であり、 R_2 が、水素原子であり、 R_3 が、炭素数 4 の直鎖のアルキル基である請求項 12 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

〔請求項 15〕

前記 R_1 が、炭素数 1～4 の直鎖もしくは分岐のアルキル基であり、前記 R_2 が水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、前記 R_3 が、炭素数 2～12 の直鎖もしくは分岐のアルキル基であり、 R_4 が炭素数 1～4 の直鎖もしくは分岐のアルキル基であり、前記 R_5 が、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基である請求項 1 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

〔請求項 16〕

前記 R_1 および R_4 が、 CH_2 基であり、前記 R_2 および R_5 が、水素原子である請求項 15 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

〔請求項 17〕

前記 R_3 が、炭素数 4 の直鎖のアルキル基である請求項 15 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

〔請求項 18〕

前記 R_6 が、炭素数 1～18 の直鎖もしくは分岐のアルキル基であり、前記 Z が、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子である請求項 1 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

〔請求項 19〕

前記 R_6 が、炭素数 8 の直鎖のアルキル基である請求項 18 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

〔請求項 20〕

前記 R_6 が、炭素数 8 の直鎖のアルキル基であり、前記 Z が、臭素原子である請求項 18 に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

〔請求項 21〕

前記一般式(5)で表されるピリジン化合物と前記一般式(6)で表されるハロゲン化合物もしくはスルホン酸エステル化合物の反応に使用する溶媒が、低級脂肪族アルコールまたは非プロトン性極性溶媒である請求項1に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

〔請求項 22〕

前記溶媒が、ジメチルホルムアミドである請求項21に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

〔請求項 23〕

前記溶媒を使用せず、前記一般式(6)で表されるハロゲン化合物もしくはスルホン酸エステル化合物を過剰に使用する請求項1に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

〔請求項 24〕

前記一般式(5)で表されるピリジン化合物を単離することなく、前記一般式(6)で表されるハロゲン化合物もしくはスルホン酸エステル化合物と反応させる請求項1に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

【産業上の利用可能性】

【0119】

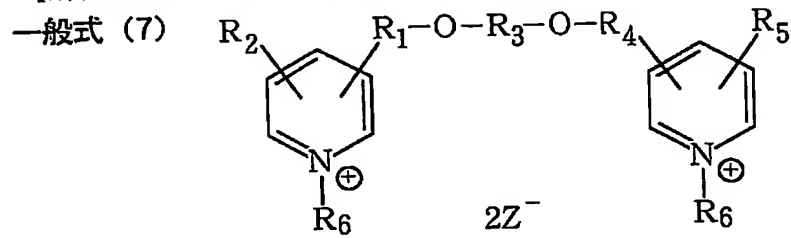
本発明によれば、入手の容易なピリジン化合物を出発原料として、簡便、かつ安価に新規な殺菌性ピリジン化合物を提供することができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 入手の容易なピリジン化合物を出発原料として、簡便、かつ安価に新規な殺菌性ピリジン化合物を提供すること。

【解決手段】 下記一般式（7）で表わされる殺菌性ピリジン化合物の製造方法。



【選択図】 なし

特願 2004-142749

出願人履歴情報

識別番号

[501046958]

1. 変更年月日

2001年 2月 1日

[変更理由]

新規登録

住所

徳島県徳島市川内町富吉230-2

氏名

高麗 寛紀

特願 2 0 0 4 - 1 4 2 7 4 9

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[5 9 5 1 3 7 9 4 1]

1. 変更年月日

2 0 0 4 年 1 月 1 6 日

[変更理由]

住所変更

住 所

埼玉県八潮市大字新町 2 9 番地

氏 名

タマ化学工業株式会社